



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 31/519, A61P 25/32</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/48600</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP00/00973</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 2000 (08.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 06 974.3      19. Februar 1999 (19.02.99)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schlossgarten 10, D-56170 Bendorf (DE). HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, D-56566 Neuwied (DE). OPITZ, Klaus [DE/DE]; Görlitzer Strasse 102, D-48157 Münster (DE).</b></p> <p>(74) Anwalt: <b>SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>-Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DESOXYPEGANINE FOR THE TREATMENT OF ALCOHOLISM</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND DESOXYPEGANIN ZUR BEHANDLUNG DES ALKOHOLISMUS</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>Desoxypeganine and its pharmaceutically acceptable acid addition salts can be used in the treatment of alcoholism. Said substances are administered preferably in a continuous and controlled manner. The pharmaceutical administration form enables controlled release, e.g. for oral, transdermal or another route of parenteral administration.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Desoxypeganin und seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung des Alkoholismus verwendet werden. Diese Substanzen werden vorzugsweise in einer kontinuierlichen und kontrollierten Weise verabreicht. Die pharmazeutische Darreichungsform ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z.B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.</p>		

**BEST AVAILABLE COPY**

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

## **Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Desoxypeganin zur Behandlung des Alkoholismus.**

### **Beschreibung**

5

Desoxypeganin und seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung des Alkoholismus verwendet werden. Diese Substanzen werden vorzugsweise in einer kontinuierlichen und kontrollierten Weise verabreicht. Die pharmazeutische Darreichungsform  
10 ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z. B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin sowie seiner pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zur Behandlung des  
15 Alkoholismus. Diese Verbindungen werden aus entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen, die z. B. oral, transdermal oder anderweitig parenteral verabreicht werden, auf kontinuierliche und kontrollierte Weise freigesetzt.

20 Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Formulierungen zur Verfügung, die geeignete Verbindungen zur Behandlung des Alkoholismus in kontrollierter Weise freisetzen.

Während der akute Entzug bei Alkoholabhängigen und die Behandlung des  
25 lebensgefährlichen Entzugdelirs in Spezialabteilungen heute kein medizinisches Problem mehr darstellen, gibt es noch immer keine befriedigende Behandlung des chronischen Alkoholismus. Etwa 80% der therapierten Alkoholiker werden innerhalb eines Jahres rückfällig. Sie bedürfen der Hilfe durch ein zuverlässig wirkendes und gut verträgliches  
30 Mittel gegen das zum Rückfall führende Alkoholverlangen.

WÖ 00/48600

PCT/EP00/00973

Trotz der mit dem Problem des chronischen Alkoholismus verbundenen menschlichen Probleme und des immensen volkswirtschaftlichen Schadens stagniert die Innovation der medikamentösen Behandlung des chronischen Alkoholismus weltweit und ganz besonders in der Bundesrepublik  
5 Deutschland.

Bei den Pharmaka, die zur Bekämpfung der Alkoholwirkungen und des Alkoholismus eingesetzt werden, müssen unterschieden werden:

- 10 1. Ernüchterungsmittel (Amethystika).
2. Mittel zur Behandlung der lebensbedrohenden Alkoholvergiftung, z. B. Naloxon (Narcanti), Physostigmin.
3. Pharmaka zur Erleichterung des akuten Alkoholentzugs, z. B. Neuroleptika (Neurocil, Melleril), Piracetam, Clonidin, Carbamazepin,  
15 sowie des Entzugsdelirs: Clomethiazol (Distraneurin).
4. Substanzen, die den Alkoholabbau auf der Stufe des Acetaldehyds blockieren und dadurch eine künstliche Alkoholunverträglichkeit erzeugen.  
Disulfiram (Antabus), Hauptvertreter dieser Gruppe, ist das  
20 Medikament, das am häufigsten zur Behandlung der Alkoholkrankheit eingesetzt wird. Antabus ist jedoch kein Heilmittel, da diese und verwandte Substanzen weder das Alkoholverlangen mindern noch die Ursachen der Erkrankung beeinflussen.
5. Mittel, die das zwanghafte Alkoholverlangen (das "craving") stillen und  
25 so dem Rückfälligwerden der therapierten Alkoholiker vorbeugen sollen. Insbesondere an diesen Mitteln besteht ein dringender Bedarf, ein wirksames Medikament zur Behandlung des chronischen Alkoholismus ist jedoch noch nicht gefunden worden.
- 30 Klinische Versuche mit Fenfluramin und Bromocriptin sind nicht wiederholt und bestätigt worden.

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

Die grossen Hoffnungen, die man in die Lithiumtherapie des chronischen Alkoholismus gesetzt hatte, haben sich nicht erfüllt.

5 Die besten Erfolge sind noch mit Zimelidin erzielt worden, aber dieser Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der unter dem Namen Normud als Antidepressivum im Handel war, musste wegen schwerwiegender Nebenwirkungen zurückgezogen werden und steht nicht mehr zur Verfügung. Galanthamin, ein Alkaloid aus Amaryllidaceen wird z. Zt. noch klinisch getestet.

10 Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneistoffs, der durch kontrollierte Abgabe aus einer oralen, transdermalen oder anderweitig parenteralen Formulierung eine wirksame und praktische Behandlung des Alkoholismus ermöglicht, indem er das Verlangen nach Alkohol mindert.

15 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine Formulierung und ihre Verwendung zur Behandlung des Alkoholismus, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie eine wirksame Menge des Wirkstoffs Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) und / oder eines  
20 seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze enthält.

Diese Lösung ist umso überraschender als die pharmakologischen Wirkungen des Desoxypeganins in der ehemaligen UdSSR zwar intensiv untersucht worden sind, die auf Desoxypeganin zurückgehende Wirkung  
25 einer desoxypeganinhaltigen Formulierung, das Verlangen Alkoholkranker nach Alkohol zu mindern, aber bisher nicht beschrieben wurde.

Die Gewinnung des Desoxypeganins erfolgt durch Isolierung aus der Steppenraute (Peganum harmala) oder durch Synthese.  
30

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe. Es steht in

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

seinen Wirkungen dem Physostigmin, dem Neostigmin und dem Galanthamin nahe, besitzt jedoch auch spezifische Eigenschaften. Desoxypeganin hemmt nicht nur den Abbau von Acetylcholin, sondern auch den von Dopamin.

5

Dieser Vorteil wiegt seine etwas geringere dosisbezogene Cholinesterasehemmwirkung auf. Desoxypeganin war in der ehemaligen Sowjetunion als Antidot und Prophylaktikum bei Vergiftungen durch organische Thiophosphorsäureester vorgesehen.

10

Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Desoxypeganin die Bluthirnschranke und antagonisiert die cerebrale Wirkung cholinerges Gifte.

Die vorliegende Erfindung ist auf Formulierungen gerichtet, durch die Desoxypeganin oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze auf kontinuierliche, kontrollierte Weise abgegeben werden.

Arzneiformen, die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, sind im Stand der Technik bekannt. Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierungen kann oral, transdermal oder anderweitig parenteral erfolgen.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeigneten Formulierungen zur oralen Verabreichung werden nachfolgend beschrieben.

In einer solchen Formulierung ist der pharmazeutische Wirkstoff in einer semipermeablen Membran, z. B. aus Celluloseacetat eingekapselt. Mit einem Bohrer oder einem Laser wird in das Kapselmateriel ein winziges Loch gebohrt. Im Körper des Patienten, der behandelt wird, wird durch das Kapselmateriel Wasser absorbiert. Der pharmazeutische Wirkstoff wird durch osmotischen Druck in der gewünschten, konstanten und kontrollierten Weise

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

allmählich durch die kleine Öffnung getrieben. Solche Systeme sind in den  
US-Patenten 3,760,805, 3,760,806, 3,760,984, 3,845,770, 3,916,899 und  
3,987,790 beschrieben. In diesen Systemen können die pharmazeutischen  
Wirkstoffe in fester Form oder absorbiert an Ionenaustauscher-Harze  
5 vorliegen.

Ein anderes System zur oralen Verabreichung gemäss der vorliegenden  
Erfindung wird von Sheth und Leeson im US-Patent 4,137,300 beschrieben.  
Dieses Patent beschreibt eine Formulierung, die eine Wachsmatrix enthält.

10 Die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung werden mittels entsprechender  
Formulierungen auf passende und geeignete Weise verabreicht. Die festen  
Wirkstoffe können in Lösung oder als Dispersion verabreicht werden. Das  
Lösungs- oder Dispersionsmedium kann anorganisch oder organisch sein.  
15 Geeignete Lösungs- oder Suspensionsmedien für Desoxypeganin sind z.B.  
Wasser, Silikonöl oder Mineralöl.

Unter Silikonölen sollen dabei linearpolymeren Dimethylsiloxane und unter  
Mineralölen die aus mineralischen Rohstoffen (Erdöl, Braun- und  
20 Steinkohlenteer, Holz, Torf) gewonnenen Destillationsprodukte, die im  
wesentlichen aus Gemischen von gesättigten Kohlenwasserstoffen  
bestehen, verstanden werden.

Um die Verabreichung einer Verbindung mittels einer Formulierung wie  
25 vorstehend beschrieben, zu ermöglichen, können dem System folgende  
Zusatzstoffe zugefügt sein:

Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren,  
Konservierungsmittel,  
30 Geschmackskorrigentien,  
Färbemittel,  
Lösemittel, Lösungsvermittler,

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer),  
Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner,  
Resorptionsbeschleuniger,  
Adsorptionsmittel,  
5 Feuchthaltemittel,  
Gleitmittel (z.B. Fließregulierungsmittel),  
Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser,  
Füllmittel (Streckmittel),  
Peptisatoren,  
10 Freisetzungverzögerer.

Diese Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Viele Stoffe erfüllen nicht nur eine Funktion, sie sind daher mehreren der angeführten Hilfsstoffgruppen zuzuordnen. So finden z.B. Stärkearten als Füllmittel bei  
15 der Tabletten- und Pulverherstellung Verwendung. Sie sind aber zugleich Fließregulierungsmittel, Adsorptionsmittel, Hydrogelbildner und Viskositätserhöher.

Die in Frage kommenden, physiologisch unbedenklichen Substanzen sind  
20 dem Fachmann bekannt.

In einer Formulierung zur transdermalen Verabreichung von Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung kann der pharmazeutische Wirkstoff in einer Matrix enthalten sein, von der er in der gewünschten allmählichen,  
25 konstanten und kontrollierten Weise abgegeben wird. Die Durchlässigkeit der Matrix bei der Freisetzung der Verbindung beruht auf Diffusion. Ein derartiges System ist in dem deutschen Patent DE 33 15 272 beschrieben. Dieses System besteht aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten übersättigten Wirkstoff-Reservoir aus  
30 einer Polymermatrix, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Haftklebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Auch Systeme, in der die



WO 00/48600

PCT/EP00/00973

Reservoirschicht so hohe Eigenklebrigkeit aufweist, dass sie gleichzeitig die Haftklebeschicht darstellt, sind möglich.

5 Wenn der Wirkstoff durch die Haut absorbiert wird, erhält der zu Behandelnde auf diese Weise einen kontrollierten und vorbestimmbaren Zufluss des Wirkstoffes.

10 Andere geeignete transdermale Formulierungen sind in den US-Patenten 3,742,951, 3,797,494, 3,996,934 und 4,031,894 beschrieben. Diese Formulierungen bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der Oberflächen darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Klebschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den beiden die Oberflächen bildenden Schichten enthält. Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln  
15 enthalten sein, die innerhalb der durchlässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut oder Mucosa des zu Behandelnden steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann das Kapselmaterial auch als  
20 Membran wirken.

Formulierungen, die zur anderweitigen parenteralen Applikation von Desoxypeganin und seinen Salzen in Frage kommen, sind solche, die eine Depotwirkung des Wirkstoffes gestatten. Hierbei wird die Formulierung als  
25 Injektionslösung auf nicht-wässriger Grundlage appliziert. Die möglichen Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Als Beispiele seien die vegetabilischen Öle erwähnt, die einzelne Pharmakopöen vorschreiben. Erdnussöl, Olivenöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Sojabohnenöl und Sesamöl stehen im Vordergrund. Rizinusöl zeigt oftmals eine besonders günstige  
30 Löslichkeit für Arzneimittel; daneben sind auch Öle tierischen Ursprungs geeignet. Die Öle sind physiologisch indifferent und gut verträglich. Voraussetzung hierfür ist, dass sie besonders gereinigt sind und niedrige

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

Säure- und Peroxidzahlen aufweisen. Da eine intravenöse Applikation wegen der fehlenden Mischbarkeit mit dem Blutserum nicht möglich ist und zur Lungenembolie führen kann, ist lediglich ihre Anwendung für intramuskuläre und subkutane Injektionspräparate möglich. Ölige Lösungen und  
5 Suspensionen verbleiben recht lange am Ort der Applikation (oft bis zu 1 Monat) und geben die Wirkstoffe protrahiert frei.

Die Dosierung des Desoxypeganins oder seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze muss so hoch sein, dass eine nachhaltige  
10 Wirkung erzielt wird und bedarf einer individuellen Einstellung. Der Wirkstoffgehalt der jetzigen Formulierung liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 90 Gew.-%, insbesondere bevorzugt zwischen 5 und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

15 Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel erläutert:

#### Beispiel

Einfluss von Desoxypeganin-HCl auf den freiwilligen Alkoholkonsum von  
20 genetisch ethanol-präferenten Ratten.

Versuchstiere waren jeweils 6 weibliche Ratten eines Stammes, der auf die finnische AA-Rattenlinie zurückgeht. Die Tiere dieses Inzuchtstammes bevorzugten 10% Alkohol als Trinkflüssigkeit, wenn ihnen reines Wasser  
25 daneben angeboten wird (free choice).

Die Tiere wurden einzeln in Makrolonkäfigen Typ 3 bei 23 °C Raumtemperatur und neunmaligem Luftwechsel pro Stunde gehalten. Nur während der Dunkelphase von 20.00 Uhr bis 08.00 Uhr standen ihnen  
30 Trockenfuttergranulat (Altromin 1311; Mehl, dem Vitamine, Mineralstoffe, Aminosäuren und Spurenelemente zugesetzt sind; Hersteller: Altromin Spezialfutterwerke GmbH, Lage), Trinkwasser und Ethanollösung (10% v/v)

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

in unbeschränkten Mengen zur Verfügung, und zwar in besonderen Gefässen, die eine verlustlose Fütterung bzw. Tränkung gewährleisten. Die verbrauchten Mengen wurden gravimetrisch bestimmt, die Trinkmengen automatisch und kontinuierlich mit Hilfe von zwölf Wägezellen. Als Mass der Alkoholpräferenz diente der jeweilige Anteil Ethanollösung an der Gesamttrinkmenge in Prozent: 0% bedeutet, dass nur Wasser, keine Ethanollösung getrunken wurde, 100% bedeutet, dass ausschliesslich Ethanollösung getrunken wurde. Die durchschnittliche Alkoholpräferenz der unbehandelten Versuchstiere betrug 78% bzw. 83%.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle: Einfluss von Desoxypeganin-HCl auf das ingestive Verhalten von weiblichen ethanol-präferenten Ratten (n=6). Die während der jeweils dreitägigen Vorperiode ermittelten Werte stehen in runden Klammern.

Dosis [mg/kg oral]	15	30
Körpergewicht, KG [g]	215 ± 6,2	213 ± 4,9
Alkoholpräferenz [%]	(82,8 ± 6,4) 45,0 ± 12,9 **	(77,8 ± 4,3) 51,7 ± 6,4 ***
Alkoholkonsum, absolut [g/kg KG]	(6,47 ± 0,43) 3,17 ± 0,89 **	(6,30 ± 0,34) 3,71 ± 0,42 ***
Gesamttrinkmenge [g/kg KG]	(97,2 ± 2,3) 89,8 ± 5,6 ns	(100,9 ± 1,9) 90,6 ± 6,1, ns
Nahrungsaufnahme [g/kg KG]	(55,2 ± 1,3) 57,7 ± 2,6 ns	(55,7 ± 2,1) 44,6 ± 7,6 ns

Student's t-Test für gepaarte Werte

\*\* p < 0,01

\*\*\* p < 0,001

ns = nicht signifikant

**WO 00/48600****PCT/EP00/00973**

Wie die Tabelle zeigt, lässt sich durch Verabreichung von Desoxypeganin das Verlangen nach Alkohol beträchtlich reduzieren. Nahrungsaufnahme und Gesamttrinkmenge werden nicht signifikant verändert.

5

WO 00/48600

PCT/EP00/00973

## Patentansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch  
verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
5 Behandlung des Alkoholismus.
2. Verwendung nach Anspruch 1 für eine transdermale, orale oder  
parenterale Applikation.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 wobei das Arzneimittel 0,1 bis 90  
Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-% seines Gesamtgewichtes an  
10 Wirkstoff sowie übliche Zusatzstoffe enthält.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Arzneimittel  
eine Depotwirkung aufweist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Wirkstoff in  
Form einer Lösung oder als Dispersion in einem anorganischen oder  
15 organischen Medium vorliegt.
6. Formulierung zur Behandlung des Alkoholismus für eine transdermale,  
orale oder parenterale Applikation, enthaltend Desoxypeganin und / oder  
eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.
7. Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der  
20 Wirkstoff in ein transdermales therapeutisches System eingebracht ist,  
enthaltend eine undurchlässige Rückschicht, ein Wirkstoffreservoir,  
gegebenenfalls einer die Abgabe des Wirkstoffs steuernden Membran,  
einer Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und  
gegebenenfalls einer vor der Applizierung des Systems ablösbaren  
25 Schutzschicht.
8. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur Behandlung des  
Alkoholismus, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge  
Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen  
Säureadditionssalze in fester Form oder in Lösung oder Dispersion in  
30 einem anorganischen oder organischen Medium in die Formulierung  
eingebracht wird, wobei übliche Zusatzstoffe zugesetzt werden können.

**WO 00/48600****PCT/EP00/00973**

9. Verfahren zur Behandlung des Alkoholismus, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin und / oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze in kontrollierter und kontinuierlicher Weise an einen alkoholabhängigen Patienten verabreicht wird.

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/519 A61P25/32		Int'l. Application No PCT/EP 00/00973
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197913 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1979-25213B XP002139611 & SU 605 614 A (AS UZB CHEM GROWING), 6 April 1978 (1978-04-06)	6,8
Y	abstract	1-5,7,9
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198235 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1982-74317E XP002139612 & SU 878 295 A (AS UZB VEGET CHEM), 7 November 1981 (1981-11-07)	6,8
Y	abstract	1-5,7,9
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2000		Date of mailing of the international search report 19/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Herrera, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.

PCT/EP 00/00973

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 195 09 663 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 19 September 1996 (1996-09-19) column 1, line 1-17 ---	1-5,9
Y	FR 2 668 062 A (CHEKROUN MEHIR) 24 April 1992 (1992-04-24) page 3; example 1 -----	2,7



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. J. Appl. Application No

PCT/EP 00/00973

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 605614 A	05-05-1978	NONE	
SU 878295 A	07-11-1981	NONE	
DE 19509663 A	19-09-1996	AU 707203 B	08-07-1999
		AU 5108896 A	08-10-1996
		CA 2215351 A	26-09-1996
		CZ 9702835 A	17-12-1997
		WO 9629332 A	26-09-1996
		EP 0815112 A	07-01-1998
		HU 9802234 A	01-02-1999
		JP 11505519 T	21-05-1999
		NO 974119 A	08-09-1997
		NZ 304008 A	24-09-1998
		PL 322463 A	02-02-1998
		SK 123597 A	04-02-1998
		US 5877172 A	02-03-1999
		ZA 9602140 A	16-09-1996
FR 2668062 A	24-04-1992	CA 2095924 A	23-04-1992
		DE 69110293 D	13-07-1995
		EP 0554322 A	11-08-1993
		WO 9206673 A	30-04-1992

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00973

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/519 A61P25/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197913 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1979-252138 XP002139611 & SU 605 614 A (AS UZB CHEM GROWING), 6. April 1978 (1978-04-06)	6,8
Y	Zusammenfassung	1-5,7,9
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198235 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1982-74317E XP002139612 & SU 878 295 A (AS UZB VEGET CHEM), 7. November 1981 (1981-11-07)	6,8
Y	Zusammenfassung	1-5,7,9
	---	
	---/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/06/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Herrera, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00973

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 195 09 663 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 19. September 1996 (1996-09-19) Spalte 1, Zeile 1-17 ---	1-5,9
Y	FR 2 668 062 A (CHEKROUN MEHIR) 24. April 1992 (1992-04-24) Seite 3; Beispiel 1 -----	2,7

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00973

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
SU 605614	A	05-05-1978	KEINE		
SU 878295	A	07-11-1981	KEINE		
DE 19509663	A	19-09-1996	AU	707203 B	08-07-1999
			AU	5108896 A	08-10-1996
			CA	2215351 A	26-09-1996
			CZ	9702835 A	17-12-1997
			WO	9629332 A	26-09-1996
			EP	0815112 A	07-01-1998
			HU	9802234 A	01-02-1999
			JP	11505519 T	21-05-1999
			NO	974119 A	08-09-1997
			NZ	304008 A	24-09-1998
			PL	322463 A	02-02-1998
			SK	123597 A	04-02-1998
			US	5877172 A	02-03-1999
			ZA	9602140 A	16-09-1996
FR 2668062	A	24-04-1992	CA	2095924 A	23-04-1992
			DE	69110293 D	13-07-1995
			EP	0554322 A	11-08-1993
			WO	9206673 A	30-04-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**